

Катализируемое кислотами Льюиса взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с 1- и 2-пиразолинами

Новиков Р.А.,* Томилов Ю.В.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, 119991 Москва, Ленинский просп., 47.
Факс/тел: (499)1356390; E-mail: novikovfff@bk.ru; tom@ioc.ac.ru

Взаимодействие 2-замещенных циклопропан-1,1-дикарбоксилатов с 1- и 2-пиразолинами эффективно катализируется трифлатами скандия или иттербия с образованием *N*-замещенных 2-пиразолинов или 1,2-диазабицикло[3.3.0]октанов. При использовании 2-пиразолинов диазабициклооктаны являются основными продуктами реакции. Напротив, в случае 1-пиразолинов преобладают *N*-замещенные 2-пиразолины, которые становятся практически единственными выделяемыми соединениями при использовании эквимольного количества GaCl_3 . Предложен возможный механизм наблюдаемых превращений, предусматривающий первоначальную активацию циклопропанового кольца за счет координации катализатора с карбоксилатным заместителем.

Введение

Известно, что циклопропаны с донорными и акцепторными заместителями в вицинальном положении способны к раскрытию трехчленного цикла при термоллизе или катализе кислотами Льюиса в результате разрыва σ -1,2-связи циклопропанового кольца. Образующийся при этом дипольный интермедиат способен вступать в реакцию формального [2+3]- или [3+3]-циклоприсоединения с двойными и тройными связями, а также 1,3-диполями с образованием пяти- или шестичленных циклов, в том числе содержащих гетероатомы (схема 1). Описаны реакции донорно-акцепторных циклопропанов с алкенами, ацетиленами, альдегидами, изоцианатами, имидами, диазенами, нитрилами, α,β -ненасыщенными кетонами, азометинимидами, нитронами и др. Продукты этих превращений используются в качестве удобных синтонов для получения различных классов органических соединений, прежде всего

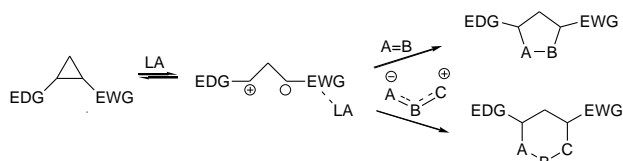


Схема 1. LA – Lewis acid; EDG – electron-donating group; EWG – electron-withdrawing group

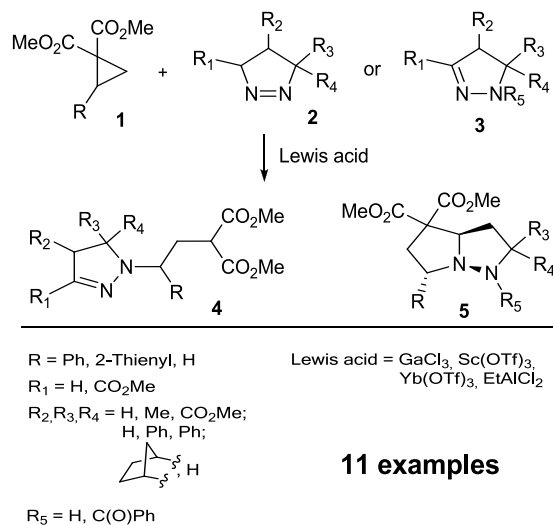
представляющих интерес в качестве биологически активных веществ.

В циклопропанах в качестве донорных заместителей используются арильные, иногда алкильные или алкоксильные группы, а в качестве акцепторных — алкоксикарбонильные заместители. Из кислот Льюиса чаще всего применяются трифлаты олова(II) и редкоземельных элементов, хлораланы, в меньшей степени соединения галлия и индия. Описаны примеры энантиоселективных реакций [2+3]-циклоприсоединения циклопропан-дикарбоксилатов с нитронами, когда в качестве

катализаторов использовали кислоты Льюиса с хиральными лигандами.

Результаты и обсуждение

Нами обнаружено, что взаимодействие 2-замещенных циклопропан-1,1-дикарбоксилатов **1** с 1- и 2-пиразолинами (**2** и **3**) эффективно катализируется трифлатами Sc и Yb и дает *N*-замещенные 2-пиразолины **4** или 1,2-диазабицикло[3.3.0]октаны **5** с выходами 60–96% (схема 2).¹ Трифлат Sc показывает наибольшую каталитическую активность и для проведения реакции достаточно 1 мол.% катализатора. Реакция с 2-пиразолинами дает диазабициклооктаны в качестве основных продуктов. Наличие в структуре 2-пиразолина электроноакцепторных заместителей в 1-ом или 3-ем положениях сильно снижает скорость реакции и выход диазабициклооктана, или делает его образование невозможным. При использовании эквимольных количеств GaCl_3 единственными продуктами реакции являются *N*-замещенные 2-пиразолины. Реакция протекает одинаково хорошо



11 examples

Схема 2

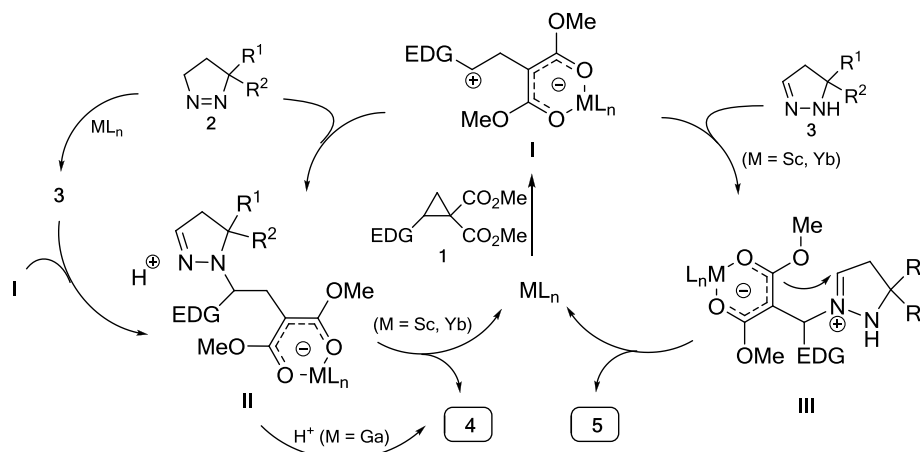


Схема 3. Предполагаемые механизмы реакций циклопропандикарбоксилатов с 1- и 2-пиразолинами

независимо от заместителей.

Основная роль кислот Льюиса, по-видимому, заключается в активации σ -C—C-связи циклопропанового кольца, чему способствует координация кислоты Льюиса по атомам кислорода сложноэфирных групп. Электронодонорные заместители (EDG) при C(2) в циклопропане стабилизируют промежуточно образующийся дипольный интермедиат **I**, который далее реагирует с пиразолинами **2** или **3** (схема 3).

В случае 1-пиразолина интермедиат **I** атакует нуклеофильный атом азота с одновременным отрывом протона от CH_2 группы, приводя к интермедиату **II**, который за счет присоединения протона к атому углерода, содержащему две сложноэфирные группы, регенерирует катализатор ($M = \text{Sc}, \text{Yb}, \text{In}$) и дает N-замещенные пиразолины **4**, или их стабильные комплексы в случае GaCl_3 и

EtAlCl_2 , что вызывает необходимость использования их эквимолярных количеств и кислотную обработку реакционной смеси.

В случае трифлатов Sc , Yb и In взаимодействие циклопропана **1** с пиразолинами **2** и **3** происходит гораздо медленнее, чем в присутствии GaCl_3 , и в этих условиях заметная часть 1-пиразолина успевает изомеризоваться в 2-пиразолин. В следствие этого интермедиат **II** может получаться как из 1-пиразолина **2**, так и из 2-пиразолина **3** — при взаимодействии активированного циклопропана **I** с NH-группой 2-пиразолина.

Диазбициклооктаны **5** образуются в результате атаки электрофильного интермедиата **I** по иминному атому азота 2-пиразолина **3**, с последующей циклизацией интермедиата **III** в конечный продукт **5** (схема 3).

Использование избытка циклопропан-

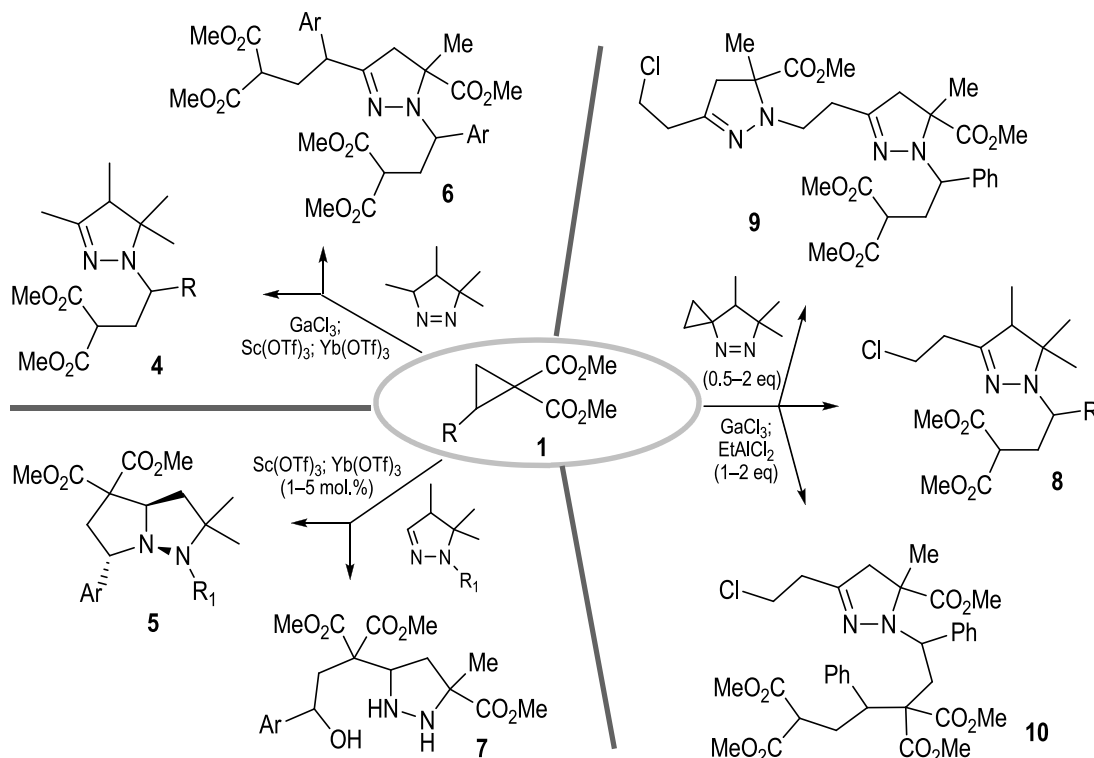


Схема 4. Взаимодействие циклопропандикарбоксилатов с 1- и 2-пиразолинами

дикарбоксилата **1** позволяет провести двукратное присоединение его к 1-пиразолину **2** с образованием замещенных пиразолинов **6**. Взаимодействие **1** с 2-пиразолинами при температуре выше 35°C наряду с 1,2-диазабициклооктанами **5** дает и замещенные пирролидины **7**. Наличие в 1-пиразолине спироциклопропанового фрагмента обуславливает не только атаку интермедиата **I** по атому азота, но и раскрытие спироциклопропанового фрагмента с образованием полизамещенных пиразолинов **8–10**, причем при избытке одного из реагентов возможно его двукратное присоединение (Схема 4). Рассмотрены вероятные механизмы происходящих превращений и влияние структуры пиразолинов на образование ключевых соединений **4–10**.

Радикальное восстановление 1,2-диазабицикло[3.3.0]октанов **5** с помощью SmI_2 в зависимости от количества используемого восстановителя позволяет получать замещенные пирролизидиноны **11** или пирролидины **12** с сохранением стереохимии заместителей исходного диазабициклооктана (Схема 5).

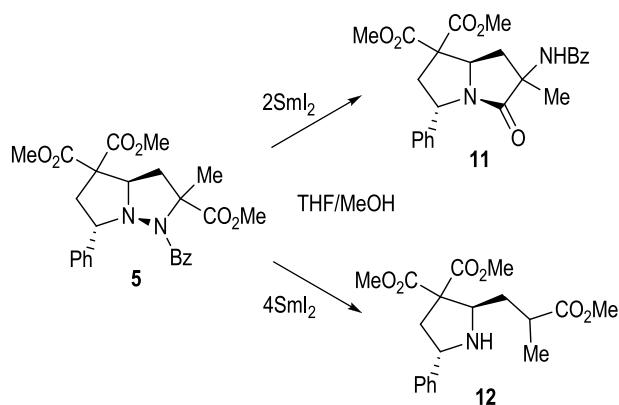


Схема 5.

Следует отметить, что аминопирролизидинонкарбоксилаты являются миметиками пептидов и проявляют значительную биологическую активность, например, противомикробную и противовирусную. Известны аминопирролизидиноны, перспективные в качестве лекарственных препаратов (Схема 6).³

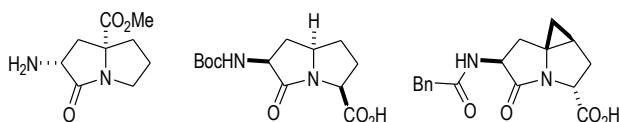


Схема 6.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AMX-400» (400 и 100,7 МГц соответственно) для растворов в CDCl_3 , содержащих 0.05% Me_4Si в качестве внутреннего стандарта. Отнесение сигналов и установление изомерного состава образующихся соединений проводили с помощью гомо- и гетероядерных двумерных корреляционных спектров COSY, TOCSY, NOESY,

HSQC и HMBC. Масс-спектры получали на приборах «Finnigan MAT INCOS-50» (ЭУ, 70 эВ, прямой ввод) и «Finnigan MAT DSQII» (ЭУ, 70 эВ, температура системы ионный источник — ионная ловушка 200 °C), хроматограф «Trace GC Ultra», снабженный колонкой Thermo TR-5ms SQC, 15 м × 0.25 мм. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Silicagel 60 («Merck»), обнаружение веществ — УФ (254 нм) и парами иода. Для препаративных разделений использовали хроматографию на колонке или на пластинке (силикагель 60, 0.040–0.063 мм, «Merck») при соотношении вещество : сорбент, равном ~1 : 60. Циклопропаны **1** получали по реакции Кори-Чайковского. Пиразолины синтезировали с помощью реакции диполярного циклоприсоединения диазосоединений к алкенам по описанным методикам. В работе использовали кислоты Льюиса $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ фирмы «Acros Organics», EtAlCl_2 (0.8 М раствор в гексане), GaCl_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ и $\text{In}(\text{OTf})_3$ фирмы «Aldrich». Растворители квалификации «хч» (>99.5%) использовали без дополнительной очистки.

Общая методика для реакций донорно-акцепторных циклопропанов с пиразолинами в присутствии кислот Льюиса. К раствору циклопропана **1** (1.45 ммоль) и пиразолину **2** (1.2 ммоль) или циклопропану **1** (1.2 ммоль) и пиразолину **3** (1.2 ммоль) в 5 мл сухого дихлорметана в атмосфере аргона добавили $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.06 ммоль) за одну порцию или раствор GaCl_3 (1.2 ммоль) в 1 мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре необходимое время. После этого добавили водный раствор HCl (5%) при 0°C до pH 3 и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×8 mL). Органические слои были объединены и высушены над MgSO_4 и растворитель удален в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с выделением N-замещенных 2-пиразолинов **4** и 1,2-диазабицикло[3.3.0]октанов **5**.

Диметил 2-[2-(4,5-дигидро-5-метоксикарбонил-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-фенилэтил]малонат (4a): R = Ph; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_5 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{Me}$; $\text{R}_4 = \text{CO}_2\text{Me}$. Остаток из реакции **1a** (338 мг, 1.44 ммоль) и **2a** (170 мг, 1.2 ммоль) в присутствии GaCl_3 (211 мг, 1.2 ммоль) был разделен с помощью колоночной хроматографии (бензол–EtOAc, 8:1). Выделили **4a** (325 мг, 72%) в виде бесцветного масла (смесь диастереомеров, в соотношении около 1:1). MS (m/z , %): 376 (4, M^+), 345 (5, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 317 (24, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$), 285 (5), 235 (74), 231 (25), 203 (24), 175 (44), 171 (50), 143 (36), 115 (100), 104 (32), 83 (45), 77 (15), 59 (13). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 60.63; H, 6.43; N, 7.44. Found: C, 60.60; H, 6.49; N, 6.96. Выделенный продукт (12 мг) был дополнительно разделен на хроматографических пластинках Silufol (20×20 см) при элюировании бензол–EtOAc, 10:1 с выделением чистых диастереомеров. S^*, R^* -**4a**: ^1H NMR δ 1.43 (s, 3H, CH_3), 2.39 (ddd, 1H, $\text{H}_a(1')$, $^2J=13.9$, $^3J=8.7$ and 6.2 Hz), 2.64 (dd, 1H, $\text{H}_a(4'')$, $^2J=17.3$, $^3J=1.8$ Hz), 2.76 (ddd, 1H, $\text{H}_b(1')$, $^2J=13.9$, $^3J=9.6$ and 6.1 Hz), 2.92 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (dd, 1H, $\text{H}_b(4'')$, $^2J=17.3$, $^3J=1.8$ Hz), 3.54 (dd, 1H, $\text{H}(2)$, $^3J=8.7$ and 6.1 Hz), 3.71 and 3.73 (all

s, 2×3H, 2OCH₃), 4.18 (dd, 1H, H(2'), ³J=9.6 and 6.2 Hz), 6.55 (br.t, 1H, HC=, ³J=1.8 Hz), 7.19–7.34 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR δ 21.3 (CH₃), 36.4 (H₂C(1')), 46.3 (H₂C(4')), 49.2 (HC(2')), 51.4, 52.4 and 52.5 (3OCH₃), 59.0 (HC(2')), 67.4 (C(5')), 127.3 (p-C), 127.9 and 128.1 (2 o-C and 2 m-C), 136.4 (HC=), 141.1 (i-C), 169.8, 170.2 and 173.8 (3COO). R*,R*-**4a**: ¹H NMR δ 0.96 (s, 3H, CH₃), 2.34 (ddd, 1H, H_a(1'), ²J=14.0, ³J=9.3 and 5.0 Hz), 2.54 (dd, 1H, H_a(4'), ²J=17.5, ³J=1.8 Hz), 2.72 (ddd, 1H, H_b(1'), ²J=14.0, ³J=10.2 and 5.0 Hz), 3.30 (dd, 1H, H_b(4'), ²J=17.5, ³J=1.8 Hz), 3.73 (dd, 1H, H(2), ³J=9.3 and 5.0 Hz), 3.69, 3.75 and 3.77 (all s, 3×3H, 3OCH₃), 4.34 (dd, 1H, H(2'), ³J=10.2 and 5.0 Hz), 6.49 (br.t, 1H, HC=, ³J=1.8 Hz), 7.20–7.44 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR δ 21.9 (CH₃), 36.5 (H₂C(1')), 46.4 (H₂C(4')), 49.0 (HC(2')), 52.3, 52.4 and 52.5 (3OCH₃), 60.1 (HC(2')), 69.6 (C(5')), 127.1 (p-C), 127.5 and 128.3 (2 o-C and 2 m-C), 134.8 (HC=), 144.2 (i-C), 169.7, 169.9 and 172.4 (3COO).

Триметил 3-метил-8-фенил-1,2-дизабиикло-[3.3.0]октан-3,6,6-трикарбоксилат (5a). Остаток из реакции **1a** (281 мг, 1.2 ммоль) и **3a** (171 мг, 1.2 ммоль) в присутствии Sc(OTf)₃ (30 мг, 0.06 ммоль) был разделен с помощью колоночной хроматографии (бензол–EtOAc, от 10:1 до 1:1). Выделили **4a** (140 мг, 31%) и anti-**5a** (138 мг, 31%) и syn-**5a** (135 мг, 30%). anti-**5a**: Бесцветное густое масло; ¹H NMR δ 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.96 (dd, 1H, H_a(4), ²J=13.2, ³J=12.4 Hz), 2.00 (dd, 1H, H_a(7), ²J=13.6, ³J=10.6 Hz), 2.55 (dd, 1H, H_b(4), ²J=13.2, ³J=6.0 Hz), 3.09 (dd, 1H, H_b(7), ²J=13.6, ³J=7.0 Hz), 3.72, 3.76 and 3.78 (all s, 3×3H, 3OCH₃), 4.10 (dd, 1H, H(8), ³J=10.6 and 7.0 Hz), 4.39 (dd, 1H, H(5), ³J=12.4 and 6.0 Hz), 5.09 (br.s, 1H, NH), 7.22 (br.t, 1H, p-CH, ³J=7.6 Hz), 7.31 (br.dd, 2H, 2 m-CH, ³J=7.5 and 7.6 Hz), 7.39 (br.t, 1H, o-CH, ³J=7.5 Hz); ¹³C NMR δ 27.9 (CH₃), 41.0 (C(4)), 41.2 (C(7)), 52.8, 52.9 and 53.1 (3OCH₃), 58.9 (C(6)), 67.9 (C(5)), 69.0 (C(3)), 70.0 (C(8)), 127.3 (2 o-C), 127.4 (p-C), 128.4 (2 m-C), 141.0 (i-C), 170.3, 171.1 and 176.4 (3COO); MS (m/z, %): 376 (34, M⁺), 345 (3, M⁺–OCH₃), 317 (42, M⁺–CO₂CH₃), 283 (5), 255 (10), 203 (13), 171 (94), 146 (32), 143 (39), 121 (28), 115 (55), 104 (41), 91 (28), 83 (100), 59 (22).

Anal. calcd for C₁₉H₂₄N₂O₆: C, 60.63; H, 6.43; N, 7.44. Found: C, 60.48; H, 6.48; N, 7.38; syn-**5a**: Бесцветное густое масло; ¹H NMR δ 1.45 (s, 3H, CH₃), 2.03 (dd, 1H, H_a(7), ²J=13.7, ³J=10.4 Hz), 2.05 (dd, 1H, H_a(4), ²J=12.9, ³J=6.9 Hz), 2.55 (dd, 1H, H_b(4), ²J=12.9, ³J=11.3 Hz), 3.13 (dd, 1H, H_b(7), ²J=13.7, ³J=7.4 Hz), 3.73, 3.75 and 3.78 (all s, 3×3H, 3OCH₃), 4.06 (br.s, 1H, NH), 4.18 (dd, 1H, H(8), ³J=10.4 and 7.4 Hz), 4.49 (dd, 1H, H(5), ³J=11.3 and 6.9 Hz), 7.22 (br.t, 1H, p-CH, ³J=7.3 Hz), 7.30 (br.dd, 2H, 2 m-CH, ³J=7.3 and 7.7 Hz), 7.37 (br.t, 1H, o-CH, ³J=7.7 Hz); ¹³C NMR δ 25.1 (CH₃), 40.2 (C(7)), 40.9 (C(4)), 52.6, 52.9 and 53.2 (3OCH₃), 59.2 (C(6)), 67.3 (C(8)), 68.3 (C(3)), 69.0 (C(5)), 127.4 (p-C), 127.5 (2 o-C), 128.5 (2 m-C), 141.6 (i-C), 170.0, 171.4 and 176.3 (3COO); MS (m/z, %): 376 (58, M⁺), 345 (5, M⁺–OCH₃), 317 (42, M⁺–CO₂CH₃), 283 (2), 255 (11), 203 (16), 171 (93), 146 (52), 143 (41), 121 (41), 115 (66), 104 (56), 91 (32), 83 (100), 59 (22), 44 (46), 32 (86). Anal. calcd for C₁₉H₂₄N₂O₆: C, 60.63; H, 6.43; N, 7.44. Found: C, 60.41; H, 6.50; N, 7.33.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гос контракта № 02.740.11.0258.

Библиографический список

- 1 Yu. V. Tomilov, R. A. Novikov, O. M. Nefedov. // *Tetrahedron*, 2010, **66**, 9151–9158.
- 2 Р. А. Новиков, Д. Н. Платонов, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, О. М. Нефедов. // *Известия Академии Наук, Серия химическая*, 2010, №5, 963–969.
- 3 S. Hanessian, R. Buckle, M. Bayrakdarian. // *Journal of Organic Chemistry*, 2002, **67**, 3387.
- 4 Р. А. Новиков, Ю. В. Томилов. // *IV Молодежная конференция ИОХ РАН*, ноябрь 2010, Москва, МАКС Пресс, 2010, с. 25–26.
- 5 Р. А. Новиков, Ю. В. Томилов. // *III Молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 75-летию со дня основания*, Москва, 2009, с. 18–20.
- 6 Р. А. Новиков, Ю. В. Томилов, Е. В. Шулишов. // *XI молодежная конференция по органической химии, посвященная 110-ю со дня рождения И.Я.Постовского*, Екатеринбург, 2008, с. 461–463.